

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Epiduo 0,1 % / 2,5% Gel

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 g Gel enthält:  
Adapalen 1 mg (0,1 %)  
Benzoylperoxid 25 mg (2,5 %)

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
Propylenglycol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

**3. DARREICHUNGSFORM**

Gel.  
Weißes bis leicht gelbliches, opakes Gel.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Topische Behandlung der *Acne vulgaris* bei Vorliegen von Komedonen, Papeln und Pusteln (siehe Abschnitt 5.1).

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Epiduo sollte einmal täglich abends auf alle von Akne betroffenen Hautareale aufgetragen werden; die Haut sollte zuvor gereinigt und abgetrocknet werden. Das Gel wird mit den Fingerspitzen als dünner Film aufgetragen, wobei ein Kontakt mit Augen und Lippen zu vermeiden ist (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Auftreten von Hautreizungen sollte der Patient angewiesen werden, nicht-komedogene feuchtigkeitsspendende Produkte aufzutragen, das Arzneimittel seltener (z. B. alle zwei Tage) anzuwenden, die Anwendung vorübergehend zu unterbrechen oder vollständig zu beenden.

Die Behandlungsdauer wird entsprechend dem klinischen Status vom Arzt festgelegt. Die ersten Anzeichen einer klinischen Besserung treten in der Regel nach 1 bis 4 Behandlungswochen ein.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Epiduo wurden bei Kindern unter 9 Jahren nicht untersucht.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Epiduo Gel darf nicht auf geschädigte Haut, z. B. Verletzungen (Schnittverletzungen oder Abschürfungen) oder ekzematöse Hautläsionen, aufgetragen werden.

Epiduo darf nicht mit Augen, Mund, Nasenlöchern oder Schleimhäuten in Kontakt kommen. Bei versehentlichem Augenkontakt müssen die Augen unverzüglich mit warmem Wasser ausgespült werden.

Dieses Arzneimittel enthält Propylenglycol, das Hautreizungen hervorrufen kann.

Beim Auftreten von Hautreaktionen, die auf eine Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile der Formulierung hindeuten,

sollte die Anwendung von Epiduo beendet werden.

Eine übermäßige Exposition gegenüber Sonnenlicht oder UV-Strahlung sollte vermieden werden.

Epiduo sollte nicht in Kontakt mit gefärbten Materialien einschließlich Haaren oder bunten Geweben kommen, da es hierdurch zum Ausbleichen oder zu Verfärbungen kommen kann.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Epiduo durchgeführt.

Auf der Basis der bisherigen Erfahrungen mit Adapalen und Benzoylperoxid sind keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln bekannt, die gleichzeitig mit Epiduo auf der Haut angewendet werden könnten. Dennoch sollten andere Retinoide oder Benzoylperoxid oder Arzneimittel mit ähnlichem Wirkmechanismus nicht gleichzeitig angewendet werden. Bei der Anwendung von Kosmetika mit abrasiven, hautreizenden oder austrocknenden Wirkungen ist Vorsicht geboten, da diese in Verbindung mit Epiduo im Hinblick auf die hautreizenden Wirkungen zu einem additiven Effekt führen können.

Adapalen wird nur in geringem Ausmaß über die menschliche Haut resorbiert (siehe Abschnitt 5.2), daher sind Wechselwirkungen mit systemisch wirkenden Arzneimitteln unwahrscheinlich.

Die perkutane Penetration von Benzoylperoxid ist gering und der Wirkstoff wird in der Haut vollständig in Benzoesäure umgewandelt, die ihrerseits rasch eliminiert wird. Daher sind Wechselwirkungen zwischen Benzoesäure und systemisch wirkenden Arzneimitteln unwahrscheinlich.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit****Schwangerschaft:**

Tierexperimentelle Studien haben nach oraler Gabe eine Reproduktionstoxizität bei hoher systemischer Exposition gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die klinischen Erfahrungen mit der lokalen Anwendung von Adapalen und Benzoylper-

oxid in der Schwangerschaft sind begrenzt, die wenigen verfügbaren Daten weisen jedoch nicht auf schädliche Auswirkungen einer Exposition in der Frühschwangerschaft hin.

Da nur in begrenztem Umfang Daten zur Verfügung stehen und die Möglichkeit einer geringfügigen Aufnahme von Adapalen über die Haut besteht, sollte Epiduo in der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Bei einer unerwartet eintretenden Schwangerschaft sollte die Behandlung beendet werden.

**Stillzeit:**

Es wurden keine Studien zum Übergang in die Muttermilch nach kutaner Anwendung von Epiduo (Adapalen/Benzoylperoxid) Gel bei Mensch und Tier durchgeführt.

Auswirkungen auf den gestillten Säugling sind nicht zu erwarten, da die systemische Exposition der stillenden Mutter gegenüber Epiduo vernachlässigbar gering ist. Epiduo kann in der Stillzeit angewendet werden. Um eine Exposition des Säuglings durch direkten Kontakt zu vermeiden, ist eine Applikation von Epiduo auf die Brust in der Stillzeit zu vermeiden.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Nicht zutreffend.

**4.8 Nebenwirkungen**

Epiduo kann am Verabreichungsort folgende Nebenwirkungen hervorrufen:

Siehe Tabelle

Hautreizungen, die nach dem Auftragen von Epiduo auftreten, sind im Allgemeinen leicht bis mäßig ausgeprägt; Anzeichen lokaler Unverträglichkeit und deren Symptome (Erythem, Trockenheit, Schuppung, Brennen und Schmerzen der Haut (stechender Schmerz)) treten vor allem in der ersten Woche in Erscheinung und bilden sich anschließend spontan zurück.

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kon-

Organklassensystem (MedDRA)	Häufigkeit	Nebenwirkung
Augenerkrankungen	Nicht bekannt*	Ödem des Augenlids
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Nicht bekannt*	Enge im Rachen
Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	trockene Haut, irritative Kontaktdermatitis, Hautreizung, Brennen, Erythem, Abschuppung der Haut
	Gelegentlich (≥ 1/1000 bis ≤ 1/100)	Juckreiz, Sonnenbrand
	Nicht bekannt*	allergische Kontaktdermatitis, Schwellungen des Gesichts, Schmerzen der Haut (stechender Schmerz), Bläschen (Vesikel)

\* Daten aus Post-Marketing-Beobachtungen

tinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Epiduo ist ausschließlich zur einmal täglichen Anwendung auf der Haut bestimmt.

Bei versehentlicher oraler Ingestion sind geeignete symptomatische Maßnahmen einzuleiten.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: D10A  
Arzneimittel zur topischen Anwendung  
ATC-Code: D10AD53

#### Wirkungsmechanismus und pharmakodynamische Effekte:

Epiduo enthält eine Kombination von zwei Wirkstoffen, deren Wirkung auf verschiedenen, einander ergänzenden Wirkmechanismen beruht.

– **Adapalene:** Adapalene ist ein chemisch stabiles Naphthoesäure-Derivat mit einer retinoidartigen Aktivität. Studien zum biochemischen und pharmakologischen Profil haben ergeben, dass Adapalene die Pathomechanismen der *Acne vulgaris* beeinflusst: es ist ein potenter Modulator der Zelldifferenzierung und der Keratinbildung und besitzt antiinflammatorische Eigenschaften. Der Wirkmechanismus beruht auf einer Bindung von Adapalene an spezifische nukleäre Retinoid-Rezeptoren. Die derzeit verfügbaren Belege weisen darauf hin, dass topisch verabreichtes Adapalene die Differenzierung follikulärer Epithelzellen normalisiert und dadurch zu einer verminderten Ausbildung von Mikrokomedonen führt. In *in vitro*-Studien hemmt Adapalene die chemotaktisch (gerichtet) und chemokinetisch (ungerichtet) induzierte Wanderung humaner polymorphkerniger Leukozyten; außerdem hemmt es die chemische Umwandlung von Arachidonsäure in Entzündungsmediatoren. In *in vitro*-Studien haben eine Inhibition von AP-1-Faktoren sowie eine Hemmung der Expression von Toll-like-Rezeptoren (TLR-) 2 gezeigt. Dieses Profil deutet darauf hin, dass die zellvermittelte Entzündungskomponente der Akne durch Adapalene vermindert wird.

– **Benzoylperoxid:** Benzoylperoxid hat sich als antimikrobiell wirksam erwiesen, und zwar insbesondere gegen *P. acnes*, der sich in den von Akne betroffenen Follikeln abnorm anreichert. Zusätzlich zeigt Benzoylperoxid exfoliative und keratolytische Aktivität. Benzoylperoxid wirkt außerdem sebostatisch und hemmt dadurch die mit Akne einhergehende exzessive Talgproduktion.

#### Klinische Wirksamkeit von Epiduo bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter:

Die Sicherheit und Wirksamkeit der einmal täglichen Applikation von Epiduo zur Behandlung der Akne vulgaris wurden in zwei 12-wöchigen, kontrollierten klinischen Multi-center-Studien mit ähnlichem Studiendesign untersucht, in denen Epiduo bei Akne-Patienten mit seinen beiden Einzelwirkstoffen, Adapalene und Benzoylperoxid, sowie mit der Gelgrundlage verglichen wurde. Insgesamt wurden 2185 Patienten in Studie 1 und Studie 2 eingeschlossen. In beiden Studien waren ca. 49% der Patienten Männer und 51% Frauen im Alter von 12 Jahren

oder darüber (Altersdurchschnitt 18,3 Jahre; Spannweite 12–50), die bei der Ausgangsuntersuchung (Baseline) 20 bis 50 entzündliche und 30 bis 100 nicht-entzündliche Läsionen aufwiesen. Die Patienten behandelten das Gesicht und die übrigen von der Akne betroffenen Hautbereiche nach Bedarf einmal täglich am Abend.

Die Kriterien zur Wirksamkeit waren:

(1) Erfolgsrate, prozentualer Anteil der gemäß globaler Einschätzung durch den Prüfarzt (Investigator's Global Assessment, IGA) nach 12 Wochen als „vollständig abgeheilt“ oder „annähernd vollständig abgeheilt“ eingestuft Patienten;

Tabelle 1 Klinische Wirksamkeit in zwei Vergleichsstudien

Studie 1				
Studie 1 Woche 12 LOCF; ITT	Adapalene + BPO N = 149	Adapalene N = 148	BPO N = 149	Grundlage N = 71
<b>Erfolgsrate (vollständige/ annähernd vollständige Abheilung)</b>	41 (27,5 %)	23 (15,5 %) p = 0,008	23 (15,4 %) p = 0,003	7 (9,9 %) p = 0,002
<b>Mediane Reduktion (% Reduktion) der</b>				
Anzahl entzündlicher Läsionen	17 (62,8 %)	13 (45,7 %) p < 0,001	13 (43,6 %) p < 0,001	11 (37,8 %) p < 0,001
Anzahl nicht-entzündlicher Läsionen	22 (51,2 %)	17 (33,3 %) p < 0,001	16 (36,4 %) p < 0,001	14 (37,5 %) p < 0,001
Anzahl aller Läsionen	40 (51,0 %)	29 (35,4 %) p < 0,001	27 (35,6 %) p < 0,001	26 (31,0 %) p < 0,001
Studie 2				
Studie 2 Woche 12 LOCF; ITT	Adapalene + BPO N = 415	Adapalene N = 420	BPO N = 415	Grundlage N = 418
<b>Erfolgsrate (vollständige/ annähernd vollständige Abheilung)</b>	125 (30,1 %)	83 (19,8 %) p < 0,001	92 (22,2 %) p = 0,006	47 (11,3 %) p < 0,001
<b>Mediane Reduktion (% Reduktion) der</b>				
Anzahl entzündlicher Läsionen	16 (62,1 %)	14 (50,0 %) p < 0,001	16 (55,6 %) p = 0,068	10 (34,3 %) p < 0,001
Anzahl nicht-entzündlicher Läsionen	24 (53,8 %)	22 (49,1 %) p = 0,048	20 (44,1 %) p < 0,001	14 (29,5 %) p < 0,001
Anzahl aller Läsionen	45 (56,3 %)	39 (46,9 %) p = 0,002	38 (48,1 %) p < 0,001	24 (28,0 %) p < 0,001

Tabelle 2 Klinische Wirksamkeit kombiniert in beiden Vergleichsstudien

	Adapalene + BPO N = 564	Adapalene N = 568	BPO N = 564	Gelgrundlage N = 489
<b>Erfolgsrate (vollständige/ annähernd vollständige Abheilung)</b>	166 (29,4 %)	106 (18,7 %)	115 (20,4 %)	54 (11,1 %)
<b>Mediane Reduktion (% Reduktion) der</b>				
Anzahl entzündlicher Läsionen	16,0 (62,1)	14,0 (50,0)	15,0 (54,0)	10,0 (35,0)
Anzahl nicht-entzündlicher Läsionen	23,5 (52,8)	21,0 (45,0)	19,0 (42,5)	14,0 (30,7)
Anzahl aller Läsionen	41,0 (54,8)	34,0 (44,0)	33,0 (44,9)	23,0 (29,1)

(2) Änderung und prozentuale Änderung in Woche 12 gegenüber der Ausgangsuntersuchung bezüglich

- Anzahl entzündlicher Läsionen
- Anzahl nicht-entzündlicher Läsionen
- Gesamtzahl der Läsionen

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit werden für jede Studie gesondert in Tabelle 1 abgebildet; Tabelle 2 enthält die kombinierten Ergebnisse. Epiduo erwies sich in beiden Studien im Vergleich zu seinen beiden Einzelwirkstoffen sowie gegenüber der Gelgrundlage als überlegen. Insgesamt war der mit Epiduo erzielte Nettoeffekt (Wirksubstanz minus Grundlage) größer als die Summe der mit den Einzelwirkstoffen erzielten Nettoeffekte, was auf eine Potenzierung der therapeutischen Effekte beider Einzelwirkstoffe bei ihrer Anwendung in einer Fixkombination hinweist. Ein früh eintretender Behandlungseffekt von Epiduo auf entzündliche Läsionen wurde übereinstimmend in Studie 1 und in Studie 2 nach der ersten Behandlungswoche beobachtet. Nicht-entzündliche Läsionen (offene und geschlossene Komedonen) sprachen zwischen der ersten und der vierten Behandlungswoche merklich auf die Therapie an. Der therapeutische Nutzen bei Akneknoten wurde nicht nachgewiesen.

#### **Klinische Wirksamkeit von Epiduo bei Patienten im Alter von 9 bis 11 Jahren:**

In einer pädiatrischen klinischen Studie wurden 285 Kinder mit Akne vulgaris einmal täglich über 12 Wochen mit Epiduo behandelt. Die Kinder waren im Alter von 9–11 Jahren (53 % der Patienten waren 11 Jahre, 33 % waren 10 Jahre und 14 % waren 9 Jahre alt) mit einem Wert von 3 (moderat) auf der IGA Skala und hatten bei der Ausgangsuntersuchung (Baseline) ein Minimum von 20, aber nicht mehr als 100 Läsionen insgesamt (nicht-entzündliche und/oder entzündliche) im Gesicht (einschließlich der Nase).

Die Studie ergab, dass die Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile von Epiduo Gel bei der Behandlung von Akne vulgaris im Gesicht in dieser spezifischen jüngeren Altersgruppe konsistent sind zu den Ergebnissen aus anderen Pivotalstudien mit 12 Jahre alten und älteren Patienten mit Akne vulgaris, die signifikante Wirksamkeit mit akzeptabler Verträglichkeit zeigten.

Ein anhaltender, früher Behandlungseffekt mit Epiduo Gel im Vergleich zu dem mit Gel Vehikel wurde konsistent für alle Läsionen beobachtet (entzündlich, nicht-entzündlich und alle gesamt) in Woche 1 und kontinuierlich bis Woche 12.

Siehe Tabelle

#### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die pharmakokinetischen (PK) Eigenschaften von Epiduo ähneln dem PK-Profil von Adapalen 0,1 % Gel als Monopräparat.

In einer 30-tägigen klinischen PK-Studie wurden Akne-Patienten untersucht, die entweder das Gel mit der Fixkombination oder eine entsprechend konzentrierte (0,1 %) Adapalen-Formulierung jeweils in maximaler Dosierung (Applikation von 2 g Gel pro Tag) erhielten; Adapalen war in der Mehrzahl der

Studie 3		
Woche 12 LOCF: ITT	Adapalen + BPO N = 142	Gel Vehikel N = 143
<b>Erfolgsrate (vollständige/annähernd vollständige Abheilung)</b>	67 (47,2 %)	22 (15,4 %)
<b>Mediane Reduktion (% Reduktion) der</b>		
Anzahl entzündlicher Läsionen	6 (62,5 %)	1 (11,5 %)
Anzahl nicht-entzündlicher Läsionen	19 (67,6 %)	5 (13,2 %)
Anzahl aller Läsionen	26 (66,9 %)	8 (18,4 %)

Plasmaproben quantitativ nicht nachweisbar (bei einer quantitativen Nachweisgrenze von 0,1 ng/ml). Niedrige Adapalen-Spiegel ( $C_{max}$  zwischen 0,1 und 0,2 ng/ml) wurden in zwei Proben von mit Epiduo behandelten Probanden und in drei Proben von mit Adapalen 0,1 % Gel behandelten Probanden gemessen. In der Gruppe mit der Fixkombination betrug die höchste gemessene  $AUC_{0-24h}$  für Adapalen 1,99 ng\*h/ml.

Diese Ergebnisse sind mit denen früherer PK-Studien zu verschiedenen 0,1 %-igen Adapalen-Formulierungen vergleichbar, in denen sich die systemische Exposition gegenüber Adapalen durchweg als gering erwies.

Die perkutane Penetration von Benzoylperoxid ist gering; nach Applikation auf die Haut wird es vollständig in Benzoessäure umgewandelt, die rasch eliminiert wird.

#### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Phototoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Studien zur Reproduktionstoxizität von Adapalen wurden an Ratten und Kaninchen sowohl bei oraler als auch bei dermalen Applikation durchgeführt. Ein teratogener Effekt wurde bei sehr hoher systemischer Exposition (orale Dosen von 25 mg/kg/Tag) nachgewiesen. Bei niedrigeren Expositionen (dermale Dosis von 6 mg/kg/Tag) wurden Änderungen in der Anzahl der Rippen oder Wirbel gesehen.

Mit Epiduo durchgeführte Tierversuche umfassen Studien zur lokalen Verträglichkeit sowie Toxizitätsstudien bei wiederholter dermalen Anwendung bei Ratten, Hunden und Miniaturschweinen über Zeiträume bis zu 13 Wochen. Wie bei einem Benzoylperoxidhaltigen Kombinationspräparat zu erwarten, zeigten sich hierbei lokale Reizungen sowie mögliche Sensibilisierungseffekte. Die systemische Exposition gegenüber Adapalen ist nach wiederholter dermalen Applikation der fixen Kombination im Tierversuch nur sehr gering, was mit den klinischen pharmakokinetischen Daten in Einklang steht. Benzoylperoxid wird in der Haut rasch und vollständig in Benzoessäure umgewandelt und nach der Resorption mit dem Urin ausgeschieden, wobei es nur in begrenztem Umfang zu einer systemischen Exposition kommt.

#### **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

##### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumedetat (Ph. Eur.)  
Docusat-Natrium  
Glycerol  
Poloxamer 124  
Propylenglycol  
Simulgel 600 PHA (Poly((prop-2-enamid)-co-[natrium-2-methyl-2-(prop-2-enamido)propan-1-sulfonat]))  
Heptamethylnonan, Polysorbat 80, Sorbitanoleat)  
Gereinigtes Wasser

##### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

##### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre. Die Dauer der Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen beträgt mindestens 6 Monate.

##### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

##### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Epiduo wird in zwei verschiedenen Behältnissen aufbewahrt:

Tube:

Weißer Plastiktuben zu 5 g, 15 g, 30 g, 45 g, 60 g und 90 g mit Gerüststruktur aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE), einem Kopf aus Polyethylen hoher Dichte und einem weißen Schraubverschluss aus Polypropylen.

Pumpsystem:

Mehrdosenbehältnis mit gasfreiem Pumpsystem und Schnappdeckelverschluss zu 15 g, 30 g, 45 g und 60 g aus Polypropylen, Polyethylen niedriger und hoher Dichte.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

##### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Galderma Laboratorium GmbH  
Georg-Glock-Str. 8  
D-40474 Düsseldorf

Telefon: 0800-5888850  
Telefax: (02 11) 63558270  
E-Mail: kundenservice@galderma.com

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

67913.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER  
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG  
DER ZULASSUNG**

29.02.2008/29.11.2013

**10. STAND DER INFORMATION**

Mai 2015

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält eine Wirkstoffkombination, deren Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt